

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

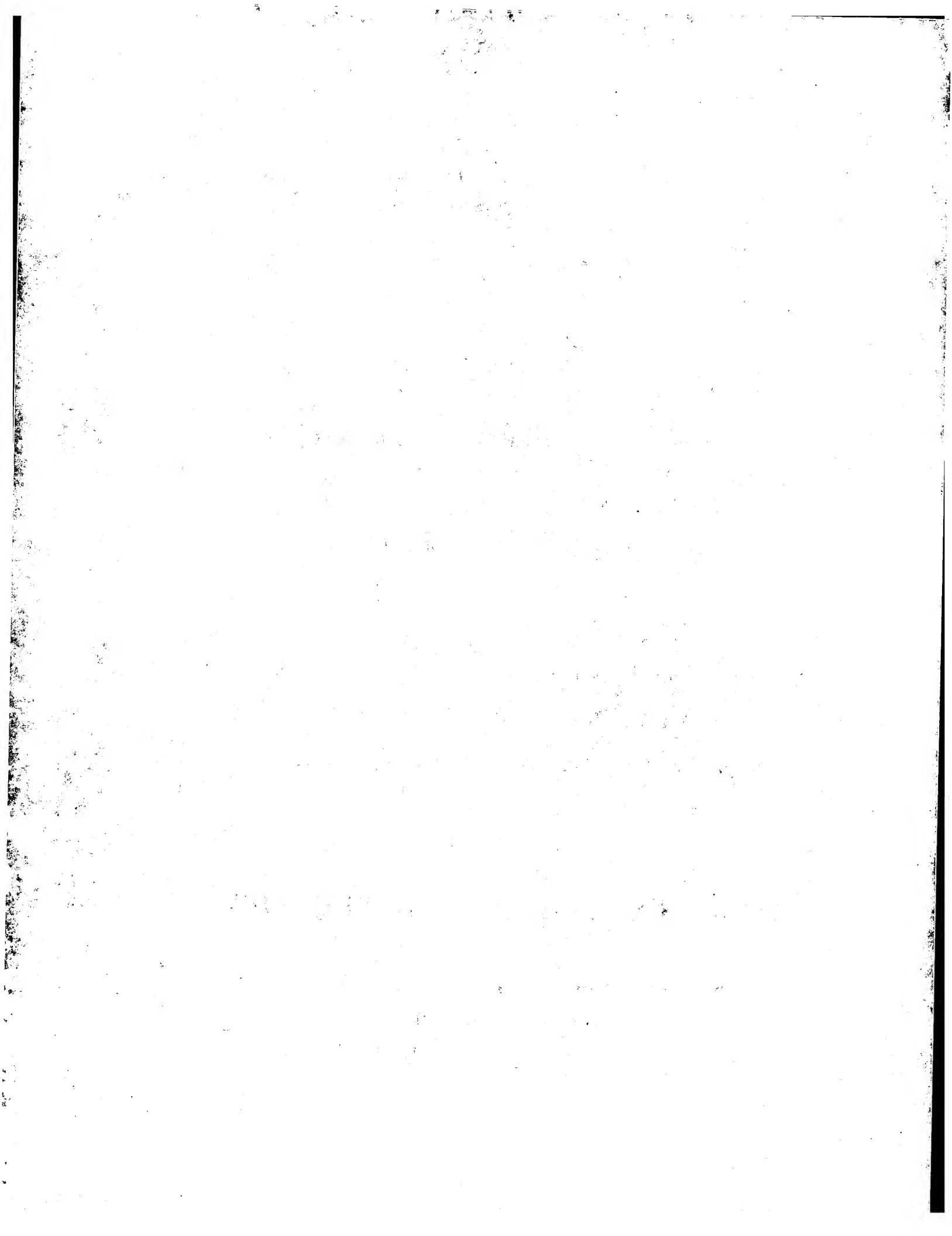
Defective images within this document are accurate representation of
The original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 820 767 A2

(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(43) Date de publication:
28.01.1998 Bulletin 1998/05

(51) Int Cl.⁶: **A61K 7/48**

(21) Numéro de dépôt: **97401650.3**

(22) Date de dépôt: **09.07.1997**

(84) Etats contractants désignés:
**AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE**

• **Nadaud, Jean-François**
92140 Clamart (FR)

(30) Priorité: **25.07.1996 FR 9609388**

(71) Demandeur: **L'OREAL**
75008 Paris (FR)

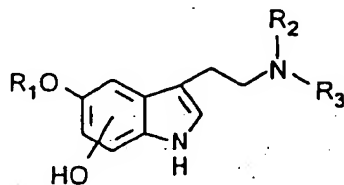
(74) Mandataire: **Tezler Herman, Béatrice**
L'OREAL,
Département Propriété Industrielle,
90, rue du Gal Roguet
92583 Cllichy Cédex (FR)

(72) Inventeurs:
• **Nguyen, Quang Lan**
92160 Antony (FR)

(54) **Utilisation de dérivés de la mélatonine pour la dépigmentation de la peau et compositions les comprenant**

(57) La présente invention se rapporte à l'utilisation de dérivés de la mélatonine de formule (I):

comme agents de dépigmentation dans le but de blanchir la peau ou de traiter les taches pigmentaires.



(I)

EP 0 820 767 A2

Description

L'invention se rapporte l'utilisation de dérivés de la mélatonine comme agents de dépigmentation dans ou pour la préparation d'une composition cosmétique ou dermatologique par application topique sur la peau du visage et/ou du corps, dans le but de blanchir la peau ou de traiter les taches pigmentaires.

A différentes périodes de leur vie, certaines personnes voient apparaître sur la peau et plus spécialement sur les mains, des taches plus foncées et/ou plus colorées, conférant à la peau une hétérogénéité. Ces taches sont dues à une concentration importante de mélanine dans les kératinocytes situés à la surface de la peau. En effet, les mélanocytes situés dans la partie profonde de l'épiderme produisent de la mélanine et délivrent cette mélanine aux kératinocytes environnants, qui vont ensuite remonter à la surface de l'épiderme, chargés de mélanine.

Le mécanisme de formation de la pigmentation de la peau, c'est-à-dire de la formation de la mélanine est particulièrement complexe et fait intervenir schématiquement les principales étapes suivantes :



La tyrosinase est l'enzyme essentielle intervenant dans cette suite de réactions. Elle catalyse notamment la réaction de transformation de la tyrosine en Dopa (dihydroxyphénylalanine) et la réaction de transformation de la Dopa en dopaquinone. Cette tyrosinase n'agit que lorsqu'elle est à l'état de maturation sous l'action de certains facteurs biologiques.

Une substance est reconnue comme dépigmentante si elle agit directement sur la vitalité des mélanocytes épidermiques où se déroule la mélanogénèse et/ou si elle interfère avec une des étapes de la biosynthèse de la mélanine soit en inhibant une des enzymes impliquées dans la mélanogénèse soit en s'intercalant comme analogue structural d'un des composés chimiques de la chaîne de synthèse de la mélanine, chaîne qui peut ainsi être bloquée et assurer la dépigmentation.

Les substances les plus utilisées en tant que dépigmentants sont plus particulièrement l'hydroquinone et ses dérivés, en particulier ses éthers tels que le monométhyléther et le monoéthyléther d'hydroquinone. Ces composés, bien qu'ils présentent une efficacité certaine, ne sont malheureusement pas exempts d'effets secondaires du fait de la toxicité qu'ils entraînent, ce qui peut rendre leur emploi délicat, voire dangereux. Cette toxicité provient de ce qu'ils interviennent sur des mécanismes fondamentaux de la mélanogénèse en tuant des cellules qui risquent alors de perturber leur environnement biologique et qui par conséquent obligent la peau à les évacuer en produisant des toxines.

Ainsi l'hydroquinone, dont l'emploi est d'ailleurs limité légalement à une concentration de 2 %, est un composé particulièrement irritant et cytotoxique pour le mélanocyte, dont le remplacement, total ou partiel a été envisagé par de nombreux auteurs.

L'utilisation de substances dépigmentantes topiques inoffensives présentant une bonne efficacité est tout particulièrement recherchée en vue de traiter les hyperpigmentations régionales par hyperactivité mélanocytaire telles que les mélasmas idiopathiques, survenant lors de la grossesse ("masque de grossesse" ou chloasma) ou d'une contraception oestro-progestative, les hyperpigmentations localisées par hyperactivité et prolifération mélanocytaire bénigne telles que les taches pigmentaires séniles dites lentigo actiniques, les hyperpigmentations accidentelles telles que la photosensibilisation et la cicatrisation post-lésionnelle, ainsi que certaines leucodermies telles que le vitiligo. Pour ces dernières hyperpigmentations, à défaut de pouvoir repigmenter la peau lésée, on achève de dépigmenter les zones de peau normale résiduelle pour donner à l'ensemble de la peau une teinte blanche homogène.

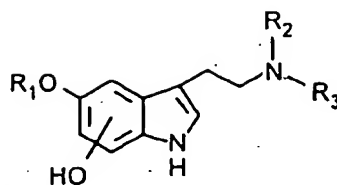
L'utilisation de dérivés d'acide 2,5-dihydroxyphényl carboxylique ou de dérivés du benzofurane est décrite dans les demandes de brevet EP 0 524 108 et EP 0 526 302.

La demanderesse a maintenant trouvé que certains dérivés de la mélatonine agissent sur la pigmentation et les taches de la peau.

La mélatonine, ou N-acétyl-5-méthoxytryptamine est surtout connue pour son activité circadienne régulant la production d'hormones, en particulier pour son influence sur le rythme du sommeil. Elle a également été décrite pour son activité antioxydante et son utilisation en dermo-cosmétique pour améliorer l'apparence de la peau (JP 61 221 104; US 4 746 674), ou pour protéger la peau contre l'effet d'une irradiation aux rayonnements U.V. (EP 0 438 856; E. Bangha & al., Dermatology 191, [2], 176, 1995). Différentes compositions topiques comprenant de la mélatonine pour un usage thérapeutique ou cosmétique ont été décrites, comme des lotions de toilettes, des crèmes ou des laits de toilette (JP 61 221 104).

Si la mélatonine peut moduler la production d'a-MSH au niveau central, et en conséquence la production de mélanine, la littérature enseigne que la mélatonine exogène est sans effet sur la pigmentation de la peau chez l'homme (D.B. McElhinn y & al., J. Invest. Dermatol 102 (2), 1994, 258-9).

La présente invention a pour objet l'utilisation, comme agent de dépigmentation cutanée, dans une composition cosmétique ou pour la préparation d'une composition dermatologique, d'un dérivé de la mélatonine de formule (I):



(I)

dans laquelle

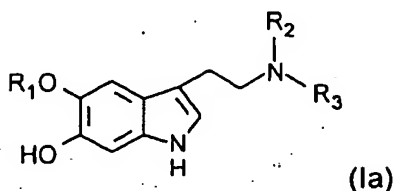
R_1 représente un radical alkyle inférieur,

R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur, et

R_3 représente un atome d'hydrogène ou un radical acyle inférieur,

le radical hydroxyle sur le noyau indole pouvant se situer en position 4, 6 ou 7, ses sels, solvates ou bioprécurseurs physiologiquement acceptables.

D'une manière avantageuse, il s'agit des dérivés de formule générale (Ia)



(Ia)

dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 sont définis ci-dessus et le radical hydroxyle est en position 6.

Par alkyle inférieur, on entend de préférence les radicaux alkyles en C_1 à C_4 , linéaires ou ramifiés, éventuellement substitués par un ou plusieurs halogènes (F, Cl ou Br). Il s'agit en particulier des radicaux méthyle, éthyle, propyle ou butyle. Cette définition s'applique au restes alkyles des radicaux acyles.

Par sel on entend tout sel d'addition d'un acide minéral ou organique physiologiquement acceptable, usuel pour des composés actifs en cosmétique ou en dermatologie, tels que des sels d'addition avec l'acide chlorhydrique, sulfurique, acétique, citrique, fumarique, hémisuccinique, maléique, etc.

Par bioprécurseur physiologiquement acceptable, on entend les dérivés aptes à libérer les composés de formule générale (I) ci-dessus une fois administrés, en particulier les esters, tels que les alkyl phosphates, alkyl sulfates ou acyles (par exemple acétate), ou les osides (en particulier glucosyl, mannosyl, fructosyl, N-acétylglucamine, galactosyl) du radical hydroxyle.

Les dérivés de la mélatonine sont utilisés, selon la présente invention, de préférence en quantité allant de 0,0001 à 10 % en poids et encore plus préférentiellement de 0,001 à 1 %.

L'application d'une composition contenant un dérivé de la mélatonine selon l'invention permet d'obtenir une nette diminution voire une disparition complète de la formation de taches de pigmentation. Sans préjuger du mode d'action des dérivés de la mélatonine, il semble que la dépigmentation est obtenue par l'application d'une quantité appropriée de dérivé de la mélatonine suffisante pour inhiber la tyrosinase des mélanocytes de la peau.

Aussi, l'invention a pour objet un procédé de traitement cosmétique des taches de pigmentation de la peau consistant à appliquer sur la peau une composition contenant, comme agent de dépigmentation cutanée, un dérivé de la mélatonine de formule (I) telle que définie ci-dessus.

L'invention a encore pour objet un procédé cosmétique d'inhibition de la tyrosinase des mélanocytes de la peau consistant à appliquer sur la peau un dérivé de la mélatonine de formule (I).

Enfin, l'invention a pour objet une composition cosmétique ou dermatologique dépigmentante, comprenant un support cosmétiquement ou dermatologiquement acceptable et, à titre d'agent de dépigmentation, un dérivé de la mélatonine tel que défini ci-dessus.

Les compositions contenant les dérivés de la mélatonine selon l'invention peuvent présenter toutes les formes galéniques normalement utilisées pour une application topique, par exemple sous forme de solutions aqueuses, hy-

droalcooliques ou huileuses, de dispersions du type lotion ou sérum, de gels aqueux, anhydres ou huileux, d'émulsions de consistance liquide ou semi-liquide du type lait, obtenues par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), ou de suspensions ou émulsions de consistance molle, semi-solide ou solide du type crème ou gel, ou encore de microémulsions, de microcapsules, de microparticules ou de dispersions vésiculaires de type ionique et/ou non ionique. Ces compositions sont préparées selon les méthodes usuelles.

De façon connue, les compositions cosmétiques ou dermatologiques de l'invention peuvent contenir des adjuvants habituels dans le domaine cosmétique ou dermatologique, tels que les émulsionnants, les gélifiants hydrophiles ou lipophiles, les actifs hydrophiles ou lipophiles, les conservateurs, les antioxydants, les parfums, les charges, les filtres et les matières colorantes. Les quantités de ces différents adjuvants sont celles classiquement utilisées dans les domaines cosmétique et/ou dermatologique, et par exemple de 0,01 % à 20 % du poids total de la composition. Ces adjuvants, selon leur nature, peuvent être introduits dans la phase grasse, dans la phase aqueuse et/ou dans les vésicules lipidiques.

Comme émulsionnants, on peut utiliser des émulsionnants eau-dans huile (E/H) ou huile-dans-eau (H/E) selon l'émulsion finale souhaitée.

Comme émulsionnants, on peut citer par exemple le stéarate de PEG-20, le stéarate de PEG-100, le Polysorbate 60 (Tween 60 vendu par la société ICI, le stéarate de sorbitan (Span 60 vendu par la société ICI) et le PPG-3 myristyl éther.

Le taux d'émulsionnant peut aller de 0,1 % à 15 % en poids, et de préférence de 0,5 % à 5 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

On peut ajouter à la composition selon l'invention des coémulsionnants, par exemple en une quantité allant de 0,05 % à 10 % en poids par rapport au poids total de la composition. Comme coémulsionnant, on peut citer le stéarate de glycérol.

Dans les dispersions de vésicules lipidiques, l'émulsionnant peut être constitué par des vésicules de lipides ioniques et/ou non ioniques.

Comme huiles utilisables dans l'invention, on peut citer les huiles minérales, les huiles végétales (huile de tournesol, huile d'amande d'abricot, huile de karité), les huiles de synthèse, les huiles siliconées (cyclométhicone) et les huiles fluorées (perfluoropolyéthers). On peut ajouter à ces huiles des alcools gras (alcool stéarylique), des acides gras (acide stéarique) et des cires.

Comme gélifiants hydrophiles, on peut citer les polymères carboxyviniliques, les polyacrylates ou polyméthacrylates de glycéryle, les polyacrylamides, les gommes naturelles (xanthane) et les argiles, et, comme gélifiants lipophiles, on peut citer les argiles modifiées comme les bentones, les sels métalliques d'acides gras comme les stéarates d'aluminium et la silice hydrophobe.

Comme actifs hydrophiles, on peut utiliser par exemple les protéines ou les hydrolysats de protéine, les acides aminés, les polyols, en particulier la glycérine ou le sorbitol, l'urée, l'allantoïne, les sucres et leurs dérivés, l'acide glycyrrhétinique.

Comme actifs lipophiles, on peut citer le tocophérol (vitamine E) et ses dérivés, les acides gras essentiels, les céramides, les huiles essentielles.

On peut aussi utiliser dans ces compositions des filtres UV à propriété lipophile ou hydrophile, les oxydes de titane et de zinc.

Ces compositions constituent notamment des crèmes de protection, de traitement ou de soin pour le visage, pour les mains ou pour le corps, des laits corporels de protection ou de soin, des lotions, gels ou mousses pour le soin ou le traitement de la peau, des lotions de nettoyage ou de désinfection, des compositions pour le bain, des fonds de teint et des crèmes teintées. Dans ces derniers cas, la composition contient des pigments.

Etude "in vitro" :

L'activité des dérivés selon l'invention comme agents de dépigmentation a été mise en évidence dans le test in vitro d'inhibition de la tyrosinase.

Selon ce test, on suit par spectrométrie visible à 475 nm la quantité de dopachrome formée au cours de la chaîne de réaction de transformation de la tyrosine en mélanines. Ces réactions sont catalysées in vitro par la tyrosinase de champignons, en présence d'un co-substrat réducteur (par exemple la L-dopa en petite quantité) pour initier la réaction d'hydroxylation de la L-tyrosine en L-dopa, laquelle est ensuite oxydée catalytiquement en dopaquinone puis en dopachrome.

On mesure donc la concentration en dopachrome formé au cours du temps en présence et en absence de l'inhibiteur. On exprime l'effet d'inhibition par l'abaissement de la quantité maximale de dopachrome formé (valeur de densité optique à 475 nm lue au plateau de la courbe) par rapport à la quantité obtenue en l'absence d'inhibiteur.

Réactifs

- A. Tampon phosphate 0,1 M pH 6,5 (Tween 20 à 1%)
 B. Solution mère de L-tyrosine à $2 \cdot 10^{-3}$ M dans A
 C. Solution mère de L-dopa à 10^{-4} M dans A
 D. Solution mère de tyrosinase de champignons à 2400 unités/ml dans A
 E. Solution mère de l'inhibiteur à 10^{-2} M dans A

Les solutions C et D sont à préparer le jour même.

Résultats

Cuve de référence : 3 ml de A
 Cuve d'essai : 1 ml de B
 0,1 ml de C
 1,85 ml de A+E
 Homogénéiser et équilibrer à 25°C
 ajouter 0,05 ml de D

Mélanger rapidement et observer la cinétique par la mesure de l'absorbance en fonction du temps.

Des essais ont été effectués avec la 6-hydroxymélatonine pour 0,1 et 0,2 ml de solution E. Les résultats obtenus avec et sans 6-hydroxymélatonine sont reportés sur les figures 1 et 2 en annexe. Dans les deux cas on observe une inhibition significative de l'activité de la tyrosinase par diminution du pourcentage de formation de dopachrome.

Des essais similaires effectués avec la mélatonine et des dérivés de la 5-hydroxytryptamine montrent une absence d'inhibition.

Les exemples suivants illustrent l'invention. Dans ces exemples, les proportions indiquées sont des pourcentages en poids.

Exemple 1: Emulsion H/E

6-hydroxy mélatonine	0,05 %
Octyldodécanol	5 %
Huile de tournesol	11 %
EDTA	0,05 %
Hydroxyde de sodium	0,02 %
Gomme de xanthane	0,2 %
Polyacrylamide/Isoparaffine/Laureth-7 (Sepigel 305 vendu par la société Seppic)	0,9 %
Cyclométhicone	5 %
Glycérine	4 %
Polyacrylate de glycéryle à 2 % dans un mélange eau/glycérine (Lubrajel vendu par la société Guardian)	5 %
Stéarate de glycérol	0,6 %
Stéarate de PEG-100	0,6 %
Stéarate de PEG-20	1,2 %
Acide stéarique	0,6 %
Alcool stéarylique	1 %
Conservateurs	0,3 %
Eau qsq	100 %

On obtient une crème fluide de couleur blanche à propriété dépigmentante.

Exemple 2: Emulsion H/E

6-hydroxy mélatonine	0,1 %
----------------------	-------

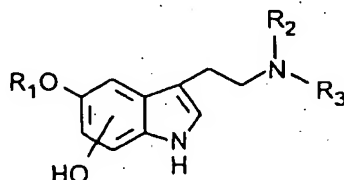
(suite)

Huile d'amande d'abricot	10 %
Huile de karité	7 %
PPG-3 myristyl éther	5 %
Polysorbate 60 (Tween 60)	2,5 %
Stéarate de Sorbitan (Span 60)	2,5 %
Conservateurs	0,2 %
Cyclométhicone	4 %
Gomme de xanthane	0,2 %
Polymère carboxyvinyle	0,5 %
Triéthanolamine (neutralisant)	0,5 %
Glycérine	5 %
eau qsp	100 %

On obtient une bonne crème de jour dépigmentante.

Revendications

- Utilisation d'un dérivé de la mélatonine de formule (I):



(I)

dans laquelle

R_1 représente un radical alkyle inférieur,
 R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur, et
 R_3 représente un atome d'hydrogène ou un radical acyle inférieur,

le radical hydroxyle sur le noyau indole pouvant se situer en position 4, 6 ou 7, ses sels, solvates ou bioprécurseurs physiologiquement acceptables, comme agent de dépigmentation cutanée dans une composition cosmétique.

- Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le radical hydroxyle est en position 6.
- Utilisation selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que R_1 représente un radical méthyle, R_2 représente un atome d'hydrogène, et R_3 représente un radical acétyle.
- Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le dérivé de mélatonine est utilisé en une quantité allant de 0,0001 à 10 % en poids par rapport au poids total de la composition.
- Utilisation selon la revendication 4, caractérisée en ce que le dérivé de mélatonine est utilisé en une quantité allant de 0,001 à 1 % en poids par rapport au poids total de la composition.
- Procédé de traitement cosmétique des taches de pigmentation de la peau consistant à appliquer sur la peau une composition contenant, comme agent de dépigmentation cutanée, un dérivé de la mélatonine de formule (I) telle que définie dans l'une des revendications 1 à 3.

7. Procédé cosmétique d'inhibition de la tyrosinase des mélanocytes de la peau consistant à appliquer sur la peau un dérivé de la mélatonine de formule (I) telle que définie dans l'une des revendications 1 à 3.
8. Utilisation d'un dérivé de la mélatonine de formule (I) telle que définie dans l'une des revendications 1 à 3, pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les taches pigmentaires.
9. Utilisation selon la revendication 7, caractérisée en ce que l'on utilise le dérivé de la mélatonine en quantités suffisantes pour inhiber la tyrosinase des mélanocytes de la peau.
10. Composition cosmétique ou dermatologique dépigmentante, caractérisée en ce qu'elle comprend un support cosmétiquement ou dermatologiquement acceptable et, à titre d'agent de dépigmentation cutanée, un dérivé de la mélatonine de formule (I) telle que définie dans l'une des revendications 1 à 3.

THIS PAGE BLANK (USPTO)